

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER  
4-1, Nishi-Ohnuma 4-chome  
Sagamihara-shi, Kanagawa 229-0012  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 06 November 2000 (06.11.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P8023	
International application No. PCT/JP00/05496	International filing date (day/month/year) 17 August 2000 (17.08.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 August 1999 (20.08.99)
Applicant SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER et al	

相P8023号

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Augu 1999 (20.08.99)	11/233465	JP	05 Octo 2000 (05.10.00)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Somsak Thiphrakesone

Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PC 000/05496

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 // C07D403/04, 405/14, 409/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 // C07D403/04, 405/14, 409/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CAPLUS, REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP, 328026, A1 (HOFFMANN-LA ROCHE. F., und CO.A.-G.), 16 August, 1989 (16.08.89), Full text, & ZA, 8900865, A & AU, 8929658, A & HU, 49348, A & US, 5057614, A & CA, 1320194, A & DK, 171891, A & JP, 1-233281, A & NO, 8900568, A & SU, 1799382, A & FI, 8900652, A	6, 9, 10 1-5, 7, 8, 11-17
EA	WO, 00/47575, A1 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER), 17 August, 2000 (17.08.00) (Family: none)	1-17
PA	WO, 00/38675, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 06 July, 2000 (06.07.00) (Family: none)	1-17
A	HARKIN Siobhan T. et al., "Modulation of apoptosis in rat thymocytes by analogs of staurosporine: lack of direct association with inhibition of protein", Mol. Pharmacol., (1998), 54(4), pp.663-70	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 11 October, 2000 (11.10.00)

Date of mailing of the international search report  
 24 October, 2000 (24.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



P.B.5818 - Patentlaan 2  
2280 HV Rijswijk (ZH)  
☎ +31 70 340 2040  
TX 31651 epo nl  
FAX +31 70 340 3016

**Europäisches  
Patentamt**

Zweigstelle  
in Den Haag  
Recherchen-  
abteilung

**European  
Patent Office**

Branch  
The Hague  
Search  
division

**Office européen  
des brevets**

Département à  
La Haye  
Division de la  
recherche

Albrecht, Thomas, Dr.  
Kraus & Weisert,  
Thomas-Wimmer-Ring 15  
80539 München  
ALLEMAGNE

Datum/Date

30.08.02

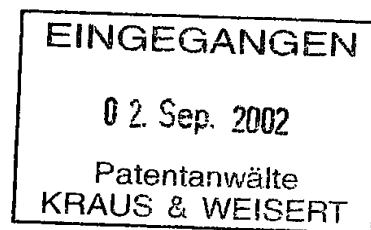
Zeichen/Ref./Réf. 12195/mi	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 00953455.3-2110-JP0005496
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER, et al	

## COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.

If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.

☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.



## REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
X	EP 0 328 026 A (HOFFMANN LA ROCHE) 16 August 1989 (1989-08-16) * page 1, line 1 - page 4, line 43 * * examples * * page 3, line 7-13; claim 12 * ---	1,4,6,9, 10,17	A61K31/404 A01N1/02 A61P25/28 A61P21/00 A61P25/16 A61P25/14 A61P27/02 A61P9/10 A61P9/04 A61P1/16 C07D403/04 //(C07D403/04, 405:14,409:14)
X	EP 0 384 349 A (HOFFMANN LA ROCHE) 29 August 1990 (1990-08-29) * page 1, line 1 - page 2, line 29 * * examples * * page 2, line 34-39; claim 18 * ---	1,4,6,9, 10,17	
X	WO 91 13070 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 5 September 1991 (1991-09-05) * page 1, line 1 - page 7, line 4 * * page 18, paragraphs 7,8; claim 4 * * page 20 - page 24 * * examples * ---	1,4,6,9, 10,16,17	
X	WO 91 13071 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 5 September 1991 (1991-09-05) * page 1, line 1, paragraph 1 - page 7, line 4 * * page 18, paragraph 2 - page 28 * * examples * * page 17, paragraph 1 * ---	1,4,6,9, 10,16,17	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)  A61K A01N A61P C07D
P,X	WO 00 38675 A (HOLDER JULIE CAROLINE ;SMITH DAVID GLYNN (GB); COGHLAN MATTHEW PAU) 6 July 2000 (2000-07-06) * page 5, line 12-19 * * claims 5,6 * --- -/--	1,2,5, 14,17	
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
Place of search MUNICH		Date of completion of the search 14 August 2002	Examiner Marie, G
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT							
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)				
P, X	WO 00 06564 A (JAPAN TOBACCO INC ; INABA TAKASHI (JP); SAKODA KENJI (JP); TANAKA M) 10 February 2000 (2000-02-10) * paragraphs '0001!', '0021!'-'0058! * E & EP 1 125 414 A 1 August 2001 (2001-08-01) ---	1, 6, 8, 14					
E	WO 02 10158 A (HOFFMANN LA ROCHE) 7 February 2002 (2002-02-07) * page 3, line 1 - page 7, line 19 * * page 17, line 16 - page 27, line 17 * * page 7, line 25 - page 8, line 18 * ---	1, 4-6, 9, 14					
A	EP 0 540 956 A (HOFFMANN LA ROCHE) 12 May 1993 (1993-05-12) * the whole document * -----	1					
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)				
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.							
Place of search MUNICH		Date of completion of the search 14 August 2002	Examiner Marie, G				
<table border="0"><tr><td>CATEGORY OF CITED DOCUMENTS</td><td>T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons ----- &amp; : member of the same patent family, corresponding document</td></tr><tr><td>X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document</td><td></td></tr></table>				CATEGORY OF CITED DOCUMENTS	T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons ----- & : member of the same patent family, corresponding document	X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document	
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS	T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons ----- & : member of the same patent family, corresponding document						
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document							

1  
EPO FORM 1503 03.82 (P04C04)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 00 95 3455

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

14-08-2002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0328026      A	16-08-1989	AT      88704 T	15-05-1993
		AU      623630 B2	21-05-1992
		AU      2965889 A	10-08-1989
		CA      1320194 A1	13-07-1993
		CZ      8900752 A3	13-12-1995
		DE      58904168 D1	03-06-1993
		DK      55889 A	11-08-1989
		EP      0328026 A1	16-08-1989
		ES      2054890 T3	16-08-1994
		FI      890652 A ,B,	11-08-1989
		HU      49348 A2	28-09-1989
		IE      63489 B	03-05-1995
		IL      89167 A	27-02-1994
		JP      1233281 A	19-09-1989
		JP      1994298 C	22-11-1995
		JP      7030071 B	05-04-1995
		MC      2010 A	16-02-1990
		MX      14871 A	01-09-1993
		NO      890568 A ,B,	11-08-1989
		NZ      227850 A	26-11-1991
		PH      25185 A	27-03-1991
		PT      89661 A ,B	04-10-1989
		SK      75289 A3	06-05-1998
		SU      1799382 A3	28-02-1993
		US      5057614 A	15-10-1991
		YU      28489 A1	30-06-1991
		ZA      8900865 A	25-10-1989
EP 0384349      A	29-08-1990	AT      104972 T	15-05-1994
		AU      633051 B2	21-01-1993
		AU      5003390 A	30-08-1990
		CA      2010636 A1	23-08-1990
		CZ      9000855 A3	14-10-1998
		DE      59005491 D1	01-06-1994
		DK      384349 T3	05-09-1994
		EP      0384349 A1	29-08-1990
		ES      2052995 T3	16-07-1994
		FI      93447 B	30-12-1994
		HU      53369 A2	28-10-1990
		IE      64184 B1	12-07-1995
		IL      93433 A	14-11-1996
		JP      1967593 C	18-09-1995
		JP      2264776 A	29-10-1990
		JP      6102661 B	14-12-1994
		KR      173450 B1	01-02-1999
		MC      2096 A	15-02-1991

EPO FORM P0459

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 00 95 3455

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

14-08-2002

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0384349	A		MX 19501 A	01-10-1993
			NO 900855 A ,B,	24-08-1990
			NZ 232589 A	25-09-1992
			PT 93246 A ,B	31-08-1990
			RU 2142460 C1	10-12-1999
			SK 85590 A3	14-01-1998
			RU 2014332 C1	15-06-1994
			US 5721245 A	24-02-1998
			YU 26590 A1	31-08-1991
			ZA 9001209 A	27-02-1991
WO 9113070	A	05-09-1991	DE 4005970 A1	29-08-1991
			AU 7301591 A	18-09-1991
			WO 9113070 A1	05-09-1991
WO 9113071	A	05-09-1991	DE 4005969 A1	29-08-1991
			AU 7301191 A	18-09-1991
			WO 9113071 A1	05-09-1991
WO 0038675	A	06-07-2000	AU 1877700 A	31-07-2000
			EP 1140070 A1	10-10-2001
			WO 0038675 A1	06-07-2000
WO 0006564	A	10-02-2000	AU 4929999 A	21-02-2000
			BR 9912612 A	20-11-2001
			CN 1320123 T	31-10-2001
			EP 1120414 A1	01-08-2001
			WO 0006564 A1	10-02-2000
			JP 2000109479 A	18-04-2000
			NO 20010487 A	28-03-2001
WO 0210158	A	07-02-2002	AU 9370201 A	13-02-2002
			WO 0210158 A2	07-02-2002
			US 2002052397 A1	02-05-2002
EP 0540956	A	12-05-1993	AT 157664 T	15-09-1997
			AU 658017 B2	30-03-1995
			AU 2741992 A	06-05-1993
			CA 2081805 A1	05-05-1993
			CN 1072409 A ,B	26-05-1993
			DE 69221988 D1	09-10-1997
			DE 69221988 T2	05-02-1998
			DK 540956 T3	14-04-1998
			EP 0540956 A1	12-05-1993
			ES 2107487 T3	01-12-1997
			GR 3025396 T3	27-02-1998

EPO FORM P0459

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

EP 00 95 3455

14-08-2002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0540956	A	JP 2799271 B2	17-09-1998
		JP 5221977 A	31-08-1993
		NZ 244952 A	26-10-1995
		US 5399712 A	21-03-1995
		ZA 9208340 A	04-05-1993

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 01 March 2001 (01.03.01)	
International application No.: PCT/JP00/05496	Applicant's or agent's file reference: P8023
International filing date: 17 August 2000 (17.08.00)	Priority date: 20 August 1999 (20.08.99)
Applicant: SODEOKA, Mikiko et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
20 December 2000 (20.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 P 8 0 2 3	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 5 4 9 6	国際出願日 (日.月.年) 1 7 . 0 8 . 0 0	優先日 (日.月.年) 2 0 . 0 8 . 9 9
出願人 (氏名又は名称) 財団法人 相模中央化学研究所		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 //  
C07D403/04, 405/14, 409/14

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 //  
C07D403/04, 405/14, 409/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP, 3 2 8 0 2 6, A1 (HOFFMANN-LA ROCHE. F., und CO. A. - G.), 16. 8月. 1989 (16. 08. 89), 全文 & ZA, 8 9 0 0 8 6 5, A&AU, 8 9 2 9 6 5 8, A & HU, 4 9 3 4 8, A&US, 5 0 5 7 6 1 4, A & CA, 1 3 2 0 1 9 4, A&DK, 1 7 1 8 9 1, A & JP, 1-2 3 3 2 8 1, A&NO, 8 9 0 0 5 6 8, A & SU, 1 7 9 9 3 8 2, A&FI, 8 9 0 0 6 5 2, A	6, 9, 10 1-5, 7, 8, 11-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 10. 00

国際調査報告の発送日

24.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EA	WO, 00/47575, A1 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER), 17. 8月. 2000 (17. 08. 00) (ファミリーなし)	1-17
PA	WO, 00/38675, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 6. 7月. 2000 (06. 07. 00) (ファミリーなし)	1-17
A	HARKIN Siobhan T. et al., "Modulation of apoptosis in rat thymocytes by analogs of staurosporine: lack of direct association with inhibition of protein", Mol. Pharmacol., (1998), 54(4), p. 663-70	1-17

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年3月1日 (01.03.2001)

PCT

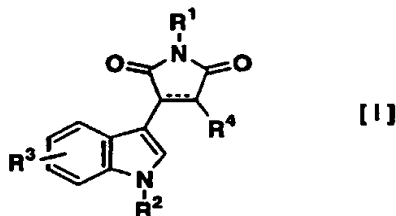
(10) 国際公開番号  
WO 01/13916 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/404, A01N 1/02, A61P 25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 // C07D 403/04, 405/14, 409/14
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/05496
- (22) 国際出願日: 2000年8月17日 (17.08.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願平11/233465 1999年8月20日 (20.08.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法人 相模中央化学研究所 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER) [JP/JP]; 〒229-0012 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者: 朝海 怜 (ASAKAI, Rei) [JP/JP]; 〒330-0801 埼玉県大宮市土手町1丁目279-1 北大宮住宅1号棟403号 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 袖岡 幹子 (SODEOKA, Mikiko) [JP/JP]; 〒980-8577 宮城県仙台市青葉区五橋2-7-5-1002 Miyagi (JP). 藤田 美歌子 (FUJITA, Mikako) [JP/JP]; 〒770-0045 徳島県徳島市南庄町1-19-8 アメニティロード207 Tokushima (JP). 加藤 美穂 (KATO, Miho) [JP/JP]; 〒243-0414 神奈川県海老名市杉久保1723-16 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,

[続葉有]

(54) Title: DRUGS INHIBITING CELL DEATH

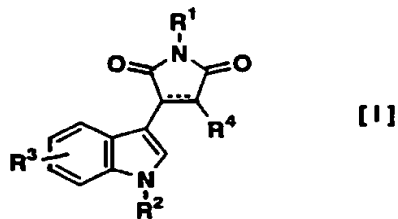
(54) 発明の名称: 細胞死を抑制する薬剤



(57) Abstract: Cell death inhibitors, drugs and preservatives for cells, tissues and organs which contain as the active ingredient indolylmaleimide derivatives represented by general formula [I], which are expected as useful as preventives and remedies for various diseases, in the worsening of the symptoms of which cell death participates, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

(57) 要約:

本発明は、細胞死がその進行増悪に関っている種々の疾患の症状の進行の予防および治療薬として期待される、下記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする細胞死抑制剤、医薬、細胞、組織、臓器の保存剤を提供することにある。





PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

添付公開 類:

— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 細胞死を抑制する薬剤

5      技術分野

本発明は、各種生体物質若しくは外来物質刺激、あるいは温度、放射線等の刺激によっておこる細胞死を抑制しうる細胞死抑制剤、およびその神経変性疾患、循環器系疾患、肝炎、腎疾患、炎症性皮膚疾患、放射線障害、ウィルス性疾患、プリオン病、または臓器等の移植時の機能不全等の治療若しくは症状の進行の予防の為の医薬としての用途に関する。

背景技術

近年の細胞死に関する研究の進展により、様々な病気の進行、増悪に、生体にとって必須な細胞の細胞死、特にアポトーシスが行っていることが明らかとなってきた (Science, 267, 1456, 1995)。アポトーシスとは、細胞が自らに備わる機構を用いて実行する細胞死であり、その一般的特徴としては(1)クロマチン凝集、(2)細胞縮小、(3)細胞膜のブレッピング(突起形成)、(4)核の断片化、(5)アポトーシス小体の形成、(6)DNAの断片化、(7)近隣の細胞やマクロファージによる貪食などがあげられる。これに対し、過度の放射線、熱、あるいは刺激物質等により細胞が自らに備わる自死プログラムを実行する間もなく細胞の膨化および融解を起こし崩壊する細胞死がネクローシスと呼ばれている。しかし細胞の種類や置かれた環境、細胞死誘発刺激の種類や強度により細胞内機構が働いた結果の細胞死の場合でも必ずしも上記のアポトーシスの特徴の全てを示さない場合もある。また病理学的にネクローシスと呼ばれているものには、なんらかの細胞内機構が働いた結果おこる細胞死も含まれている。本発明ではこのような細胞死もアポトーシスに含めるものとする。

アポトーシスによる細胞死がその進行増悪の原因となっている疾患としては、

例えば、アルツハイマー病(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 168, 1996)、脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 173, 1996)、筋萎縮性側索硬化症(ALS) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 176, 1996)、パーキンソン病(J. Neurochem., 69, 1612, 1997)、ハンチントン病(J. Neurosci., 15, 3775, 1995)、網膜色素変性症や緑内障 (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 196, 1996)、小脳変性、新生児核黄疸などの神経変性疾患(Progress in Drug Research, 48, 55, 1997)、筋ジストロフィー(J. Clinical Investigation, 99, 2745, 1997)、脳卒中等による脳虚血およびその後の遅発性神経細胞死(DND) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 180, 182, 1996)、心筋梗塞等による虚血性心疾患(心筋虚血と再灌流障害)、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎(拡張型心筋症や慢性心筋炎等)、肥大心および不全心にみられる心筋障害/細胞死、不整脈源性右室心筋症(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 198, 1996; 血管と内皮, 7, 357/364/370, 1997)、アルコール 性肝炎やウイルス性肝炎(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 190, 1996)、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 192, 1996)、後天性免疫不全症候群(AIDS) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 156, 1996; 血液・免疫・腫瘍, 2, 432, 1997)、中毒性表皮壊死融解(TEN)、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応(GVH) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 194, 1996)、さらには放射線障害(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 160, 1996)や抗癌剤や抗ウイルス薬等の他、アジ化ナトリウムや青酸カリ等の毒性薬物による障害(Bio Science用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 162, 1996)、敗血症(Critical Care Medicine, 25, 1298, 1997)、再生不良性貧血などの骨髓異形成症(Leukemia, 7, 144, 1993)、

インスリン依存性糖尿病(Diabetes, 44, 733, 1995)、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病(J. Neural Transmission. Supplementum, 50, 191, 1997)等があげられる。また、臓器移植においても、ドナーの心停止あるいは摘出により阻血状態におかれた臓器に移植後血液が再灌流する際におこる活性酸素や種々のケミカルメディエーターによる細胞のアポトーシスが移植臓器の機能不全の原因であることが示唆されている(例えば、移植, 27, 15, 1992)。

また、臓器、組織、細胞移植後の拒絶反応も宿主免疫細胞による攻撃により移植された細胞がアポトーシスを起こした結果ととらえることができる。従って細胞死を抑制する化合物はこれらの疾病等の有効な治療または症状の進行、悪化を停止若しくは抑制する医薬となりうると考えられる。

臓器あるいは組織の移植においては、ドナーから摘出した臓器あるいは組織の保存状態が移植後の生着率の鍵を握る。従って細胞死を抑制する化合物をこれら臓器または組織保存液に添加することにより組織や臓器の保存性が向上すると期待される。また、生体から取り出してきた初代培養細胞は、癌細胞あるいは不死化した株化細胞と異なりその培養が比較的困難なことが多い。これは長期培養のためにはそれぞれの細胞の種類に応じて培地に様々な成長因子などを適切な濃度で添加培養する必要がある、培養条件によっては容易にアポトーシスを起こしてしまうためである。従って研究あるいは医療目的で細胞を培養する場合に、細胞死を抑制する化合物を培養液に添加することにより、効率のよい培養を可能にすると期待される。

アポトーシスは、細胞の種類により様々な生理的な物質、例えばインターロイキンなどのサイトカインやグルコルチコイドなどのホルモン、グルタミン酸やNMDAなどの神経興奮性アミノ酸やFasリガンドに代表されるような膜蛋白質などで引き起こされることが知られており、また逆に細胞によっては特定の成長因子などの欠損によっても引き起こされる。さらに種々の細胞に共通のアポトーシス誘発剤としては、過酸化水素などの活性酸素種発生剤、SNPなどのNO発生剤、熱、放射線などがあげられ、他にもアポトーシスの誘導活性をもつ化

合物が数多く報告されている。最近の研究によると、その上流では多彩な情報伝達系がからむアポトーシスシグナルの伝達系も下流では一連のシステインプロテアーゼであるカスパーゼ活性化機構に収斂するらしいことが明らかになってきているが(Cell, 91, 443, 1997)、その詳細な分子メカニズムの解明は今後の課題である。

アポトーシス抑制剤として現在までに知られているものとしては、細胞の種類に応じて各種成長因子や栄養因子、ホルモン等の生理的な抑制剤、N-アセチルシステインなどの抗酸化剤、カスパーゼ類の修飾ペプチド型の阻害剤などが知られている。この中で、一部のペプチド性の成長因子や神経栄養因子などが化学療法後の造血細胞回復や神経変性疾患や外傷による神経細胞死を防ぐ治療に用いられている例はあるものの(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 90, 7951, 1993; Nature, 367, 368, 1994; Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 89, 11249, 1992)、抗酸化剤やカスパーゼ類の阻害剤は細胞レベルの実験に用いられるにとどまっており、より生体内での安定性がより高く、経口投与可能な非ペプチド型低分子アポトーシス阻害剤の開発が望まれていた。また、実際の疾病で個々の細胞にアポトーシスを引き起こす生理的誘導因子や抑制因子などがすべて明らかになっている例は少なく、それらが未解明の疾病にも有効と考えられる全く新しいタイプの細胞死抑制剤が求められていた。

現在臓器保存液としては一般にEuro-Collins液やUW液などが用いられており(移植, 27, 172, 1992)、さらに上記の活性酸素障害を防ぐ目的で種々の抗酸化剤やラジカルスカベンジャーの添加が試みられ保存成績の向上が報告されている(例えば、移植, 27, 15, 1992; 移植, 26, 62, 1991; 移植, 25, 596, 1990; Trans Proc, 17, 1454, 1985)。しかしその保存成績は必ずしも十分ではなく、より高い生着率が求められていた。

一方、インドリルマレイミド誘導体は、プロテインキナーゼ、特にプロテインキナーゼC阻害活性があることが報告されており(J. Med. Chem., 35, 177, 1992; Bioorg. Med. Chem. Lett., 4, 2845, 1994)、抗癌剤等としての用途は

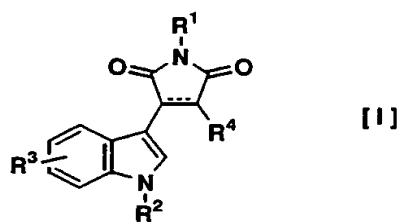
公知であるが、これらの誘導体が細胞死抑制作用を示すことについては一切報告がない。

### 発明の開示

5       本発明の目的は、細胞死がその進行増悪に関っている種々の疾患の症状の進行の予防および治療薬として期待される、細胞死を抑制する有用な薬剤を提供することにある。

      本発明者らは、鋭意検討した結果、下記のインドリルマレイミド誘導体が細胞死抑制作用を有することを見だし、本発明を完成させた。

10       すなわち本発明は、下記一般式[I]



15       (式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基若しくは水素原子を表し、R²は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはヒドロキシル基を表し、R³はインドール環上の置換基を表し、置換基の数及び置換位置(インドール環の位置番号

20

25

で2, 4, 5, 6あるいは7位)ならびに置換基の種類はそれぞれ同じでも異なっているてもよく、水素原子、置換基を有しているてもよいアルキル基、置換基を有しているてもよいアルケニル基、置換基を有しているてもよいアルキニル基、置換基を有しているてもよいアリール基、置換基を有しているてもよいアシル基、置換基を有しているてもよいアルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有しているてもよいアルキル若しくはアリールチオカルボニル基、置換基を有しているてもよいアミノカルボニル基、置換基を有しているてもよいアルキル若しくはアリールスルホニル基、置換基を有しているてもよいアルコキシル基、置換基を有しているてもよいアリールオキシ基、置換基を有しているてもよいアルキル若しくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有しているてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表し、 $R^1$ は水素原子、置換基を有しているてもよいアルキル基、置換基を有しているてもよいアルケニル基、置換基を有しているてもよいアルキニル基、置換基を有しているてもよいアリール基(3-インドリル基を除く)、置換基を有しているてもよいアシル基、置換基を有しているてもよいアルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有しているてもよいアルキル若しくはアリールチオカルボニル基、置換基を有しているてもよいアミノカルボニル基、置換基を有しているてもよいアルキル若しくはアリールスルホニル基、置換基を有しているてもよいアルコキシル基、置換基を有しているてもよいアリールオキシ基、置換基を有しているてもよいアルキル若しくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、または置換基を有しているてもよいアミノ基を表し、また、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^3$ と $R^4$ は一体となって置換基を有しているてもよい炭化水素鎖を形成しているてもよい。式中破線をともなう結合は二重結合または単結合を表す)で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容される塩を有効成分とする細胞死抑制剤、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、または小脳変性などの神経変



- 性疾患に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、新生児核黄疸に対する、神経細胞死を抑制することによる予防または治療薬、筋ジストロフィーに対する細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、脳卒中等による脳虚血またはその後の遅発性神経細胞死 (DND)
- 5 に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、心筋梗塞等による虚血性心疾患、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎、肥大心若しくは不全心にみられる心筋障害／細胞死、または不整脈源性右室心筋症に対する、心筋細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、アルコール性肝炎若しくはウイルス性肝炎に対する、肝細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患に対する、腎細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、後天性免疫不全症候群 (AIDS) に対する、過剰な T 細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、中毒性表皮壊死融解 (TEN)、多形
- 10 滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患、脱毛症または移植片宿主反応 (GVH) に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、放射線による障害若しくは抗癌剤や抗ウイルス薬などの薬剤による副作用を含む、種々の薬物による障害に対する、細胞死を抑制することによる障害や副作用の予防若しくは治療薬、敗血症に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、再生不良性貧血などの骨髓異形成症に対する、骨髓由来細胞
- 15 の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、インスリン依存性糖尿病に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、プリオン病に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、ならびに臓器、組織または細胞移植時の移植臓器、組織または細胞の機能不全の予防または治療薬、臓器、組織および細胞の保存剤を提供する。
- 20
- 25 以下、本発明をさらに詳細に説明する。

発明を実施するための最良の形態

本発明に係るインドリルマレイミド誘導体は、公知の方法(例えば、J. Med. Chem., 35, 177, 1992; Bioorg. Med. Chem. Lett., 4, 2845, 1994; Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 47, 1998; Tetrahedron Lett., 40, 1109, 1999; SYNTHESIS, 443, 1997; Tetrahedron, 55, 2363, 1999)若しくは類似の方法により合成することができる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基とは、直鎖状、分岐状、環状のいずれでもよく、例えば炭素数1～30のアルキル基、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、14-メチルペンタデシル基、6-メチルペンタデシル基、オクタデシル基、イコシル基、テトラコシル基などが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基とは、直鎖状、分岐状、環状のいずれでもよく、例えば炭素数2～30のアルケニル基、具体的にはアリル基、ビニル基、クロチル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、2-シクロヘキセニル基、2-シクロペンテニル基、8-ヘプタデセン-1-イル基、8,11-ヘプタデカジエン-1-イル基、8,11,14-ヘプタデカトリエン-1-イル基、4,7,10,13-ノナデカテトラエン-1-イル基、9-オクタデセン-1-イル基、9,12-オクタデカジエン-1-イル基、9,12,15-オクタデカトリエン-1-イル基、6,9,12-オクタデカトリエン-1-イル基、5,8,11,14-イコサテトラエン-1-イル基、5,8,11,14,17-イコサペンタエン-1-イル基、4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イル基などが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基とは、直鎖状、分岐状、環状のいずれでもよく、例えば炭素数2～30のアルキニル基、具体的にはエチニル基、プロパルギル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、1-オクチン-1-イル基、8-ヘプタデシン-1-イル基などが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアリール基」におけるアリール基とは、ヘテロアリール基をも包含し、例えば、フェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ピレニル基、ビフェニル基、4-ピリジル基、2-ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダニル基、ピペラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、キニル基、ピロリル基、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチオフリル基、チオフリル基、フリル基などが挙げられる。ただし、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい3-インドリル基をとることはない。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアシル基」におけるアシル基とは、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族のいずれでもよく、例えば炭素数2～30のアシル基、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ピバロイル基、オレオイル基、シクロヘキシルカルボニル基、アクロイル基、クロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、ニコチノイル基などが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基」におけるアルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族のいずれでもよく、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、ピリジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールチオカルボニル基」におけるアルキル若しくはアリールチオカルボニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族のいずれでも良く、例えば、メチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、プロピルチオカルボニル基、イソプロピルチオカルボニル基、ブチルチオカルボニル基、 $t$ -ブチルチオカルボニル基、シクロペンチルオキシチオカルボニル基、シクロヘキシルオキシチオカルボニル基、ベンジルチオカルボニル基、フェニルチオカルボニル基、ピリジルチオカルボニル基などが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノカルボニル基」は、無置換のカルバモイル基、あるいは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族基、水酸基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアミノ基などで置換されたカルバモイル基を示し、例えば、カルバモイル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、 $t$ -ブチルアミノカルボニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、ピリジルアミノカルボニル基、ベンジルオキシアミノカルボニル基などが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールスルホニル基」におけるアルキル若しくはアリールスルホニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族のいずれでも良く、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、シクロヘキサンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基などが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシル基若しくはアリールオキシ基」における、アルコキシル基若しくはアリールオキシ基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族のいずれでもよく、例えば炭素数 2 ～ 30 のアルコキシル基若しくはアリールオキシ基、具体的には

メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イブトキシ基、アリルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基などが挙げられる。

5 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールチオ基」における、アルキル若しくはアリールチオ基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族のいずれでもよく、例えば炭素数2～30のアルキル若しくはアリールチオ基、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イブチルチオ基、アリルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、ベンジルチオ基、フェニルチオ基などが挙げられる。

10 本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノ基」とは、無置換のアミノ基、あるいはアルキル基、芳香族基などで置換されたアミノ基を示し、例えば、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェニルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピペラジニル基、インドリル基などの基が挙げられる。

15 本明細書中、「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。

上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基、アルキルチオ若しくはアリールチオカルボニル基、アミノカルボニル基、アルコキシル基若しくはアリールオキシ基、アルキル若しくはアリールチオ基、アミノ基等有していてもよい置換基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基、アルキルチオ若しくはアリールチオカルボニル基、アミノカルボニル基、アルコキシル基若しくはアリールオキシ基、アルキル若しくはアリールチオ基を挙げることができ、これらの具体例は前記と同様である。その他の置換基としては、アミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基(アシル基、アルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、置換スルホニル基、アルキル基、

20

25

シクロアルキル基、アリール基等を置換基として有していてもよい)、シアノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基などの他、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等のアラルキル基が挙げられる。

医薬として許容されうる塩としては、酸部位を有する化合物については無機塩基または有機塩基との塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、リジン塩、アルギニン塩、キノリン塩、ピリジン塩等の脂肪族または複素環芳香族アミン塩、テトラメチルアンモニウム塩等の四級アンモニウム塩など、あるいは塩基部位を有する化合物については、無機酸または有機酸との塩、例えば塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

本発明に係る化合物を医薬として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤若しくは液剤等の経口剤、注射剤、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤などの非経口投与剤等が挙げられる。

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤または粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。そのような添加物としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖等の糖類、澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコールなどの合成高分子、例えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

液状製剤は、水、アルコール類または例えば大豆油、ピーナッツ油若しくはゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤若しくは注射剤等の形態として製造される。

特に、注射剤として投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液等、またはこれらの混合溶液が挙げられる。これらの注射剤は予め溶解したものその他、粉末のまま或いは適当な添加物を加えたものを用时溶解する形態もとる。

10 直腸投与剤を製造するには、活性成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジおよびモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加温して熔融し型に流し込んで冷却するか、活性成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解した後ゼラチン膜で被覆すればよい。

15 皮膚外用剤を製造するには、活性成分をワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて、必要ならば加温して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合した後、ポリエチレンなどの不織布に展延してテープ剤とする。

吸入剤を製造するには、活性成分をフロンガスなどの噴射剤に溶解または分散して耐圧容器に充填しエアロゾール剤とする。

20 本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき疾病、さらに患者の年齢、体重、病態によって異なるが、通常1日約1~1000mg、好ましくは5~500mgであり、1回ないし数回にわけて投与することが望ましい。

25 本発明に係る臓器としてはあらゆる臓器が含まれ、例えば心臓、肺、肝臓、腎臓、すい臓、腸などがあげられる。

本発明に係る組織としてはあらゆる組織が含まれ、例えば皮膚、角膜、骨髄、血管、骨などがあげられる。

本発明において、移植による細胞の機能維持若しくはその保存への効果が期待される細胞としてはすべての細胞（正常な各種細胞、不死化した株化細胞、癌化した細胞や、治療あるいは研究目的で遺伝子工学的に修飾した細胞など）が含まれ、例えば血球系細胞、膵ランゲルハンス島細胞、上皮系細胞、神経系細胞、胚性幹細胞などがあげられる。

また、本発明に係る化合物を臓器、組織、または細胞の保存剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば適当な塩類や栄養素などを含む培養液や保存液に本化合物若しくはその医薬として許容されうる塩を添加することができるほか、臓器移植の場合は臓器摘出前のドナーに体内灌流、静脈内投与などで投与することもできる。

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではないことはいうまでもない。

15

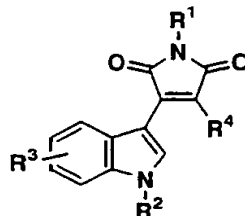
20

25



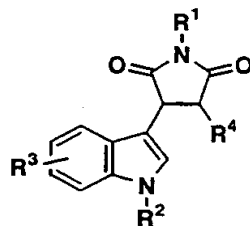
## 実施例

表1 試験化合物の一覧-1.



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	CH <sub>3</sub>	H	H	H
2	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	H	5-Br	H
5	H	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
7	H	CH <sub>3</sub>	H	OH
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH
9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
10	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>
12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>
15	H	CH <sub>3</sub>	H	Ph
16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Ph
17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	SPh
18	H	CH <sub>3</sub>	H	
19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	
20	H	CH <sub>3</sub>	H	
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	

表1 試験化合物の一覧-2



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
2 2	CH <sub>3</sub>	H	H	H
2 3	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H
2 4	CH <sub>3</sub>	H	5-Br	H

## 10 試験例1

ブタ卵巢をPBSバッファーで洗浄し、シリンジを用いて卵胞からブタ卵巢顆粒膜細胞 (Porcine Ovarian Granulosa Cells, POGC) を吸引採取する。この懸濁液を遠心分離して細胞分画を沈殿として回収し、さらにこの細胞分画をPBSに再懸濁し再び遠心分離する操作を3回繰り返して細胞を洗浄する。沈殿として得られたPOGCを培地(10%仔牛血清を含むDMEM)で再懸濁し、さらにピペッティング操作で細胞塊を崩す。この細胞懸濁液をメッシュを通して混入した組織片等を取り除き、24穴細胞培養用ディッシュにまく。定法に従い(37℃, 5% CO<sub>2</sub>) CO<sub>2</sub>インキュベーターで細胞がサブコンフルエント(0.7~2x10<sup>5</sup> 細胞/well)になるまで2~3日培養する。このサブコンフルエントに達したPOGCを、無血清培地で洗浄後、血清およびFSHとLHを含まない培地(5μg/mL トランスフェリン, 40ng/mL ハイドロコルチゾン, 4mg/mL BSA, 100nM アンドロステンジオンを含む)で培養すると、比較的未分化のまま培養を続けることができる。この未分化POGCに、NO発生試薬として知られるSNP(ニトロプルシドナトリウム, Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>5</sub>NO], 0.5mM)を加えると6時間後の観察ですべての細胞が死滅する事が光学顕微鏡並びに電子顕微鏡により観察され、またMTT試験およびトリパンブルー排除試験によってもその細胞死を確認した。そこで本培養系の培地中に、様々な濃度の試験化合物を加え、18時間後に細胞を観察した。その結果、細胞

死が抑制され95%以上の細胞が生存していた各化合物の最小有効濃度を表2に示す。

表2 ブタ卵巣顆粒膜細胞のSNP刺激によるアポトーシスの抑制効果

5

化合物	最小有効濃度 ( $\mu$ M)	化合物	最小有効濃度 ( $\mu$ M)
化合物1	10	化合物13	10
化合物2	3	化合物14	60*
化合物3	1	化合物15	10
化合物4	3	化合物16	10
化合物5	10	化合物17	10
化合物6	3	化合物18	10
化合物7	3	化合物19	10
化合物8	1	化合物20	30
化合物9	20	化合物21	10
化合物10	0.7	化合物22	20
化合物11	0.3	化合物23	20
化合物12	0.3	化合物24	20

10

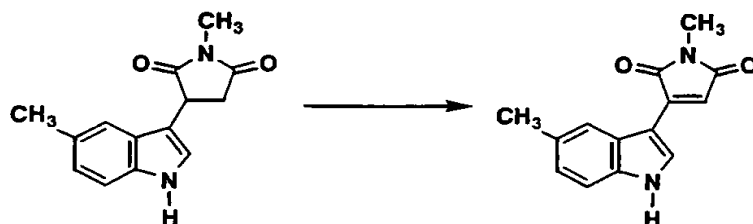
\*部分的抑制 (60%抑制)

15

なお、以上の試験例で使用した化合物1 (Tetrahedron, 55, 2363, 1999)、化合物7 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 47, 1998)および化合物22~24 (SYNTHESIS, 443, 1997)は公知の方法に従って合成した。また化合物2~6、8~21の合成に関しては以下の参考例に示す。

20

#### 参考例1



25

公知の方法 (SYNTHESIS, 443, 1997)に従って合成した化合物23 (100mg, 0.41mmol)を1,4-ジオキサン (5mL)に溶解し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) (90mg, 0.41mmol)の1,4-ジオキサン溶液 (5mL)をゆっくりと滴

下し、室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)で精製することにより化合物2 (45.7mg, 46%)を黄色固体として得た。

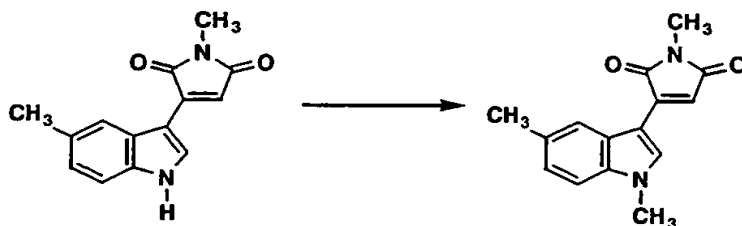
mp 225-230°C

5  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.44 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.8Hz, 1H), 11.91 (brs, 1H).

IR(KBr) 3200, 2920, 1745, 1690, 1610, 1440, 800, 625 $\text{cm}^{-1}$ .

MS m/z 240 ( $\text{M}^+$ )

10 参考例2



15 化合物2 (25 mg, 0.1mmol)をDMF(1mL)に溶かし、炭酸カリウム(22mg, 0.16mmol)およびヨウ化メチル(9.7 $\mu\text{L}$ , 0.16mmol)を加え、4時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)によって精製することにより化合物3 (26mg, 98%)を黄色

20 固体として得た。

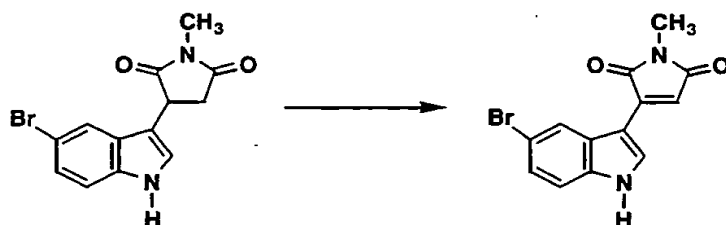
mp 249-251°C

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.51 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

IR(KBr) 3450, 1760, 1690, 1450, 1370, 1110, 800 $\text{cm}^{-1}$ .

25 MS m/z 254 ( $\text{M}^+$ )

## 参考例 3



5

公知の方法 (SYNTHESIS, 443, 1997) に従って合成した化合物 24 (80mg, 0.26mmol) を 1,4-ジオキサン (4mL) に溶解し、DDQ (60mg, 0.26mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (4mL) をゆっくりと滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) で精製することにより化合物 4 (48mg, 60%) を黄色固体として得た。

10

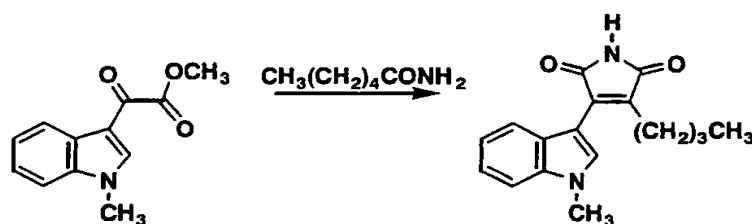
mp 250-253°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.99 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.42 (dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.9Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H).

15

IR (KBr) 3290, 1690, 1610, 1455, 1435, 1390, 1130, 1110, 810cm<sup>-1</sup>.MS m/z 304 (M<sup>+</sup>)

## 参考例 4



20

公知の方法 (J. Org. Chem., 63, 6053, 1998) に従って合成した (1-メチルインドール-3-イル) グリオキシル酸メチル (100mg, 0.46mmol) とヘキサンアミド (58mg, 0.51mmol) を DMF (1mL) に溶解し、カリウム-tert-ブトキシド (110mg, 1.01mmol) の DMF 溶液 (2mL) を滴下し、45°C で 3 時間攪拌した後 1N 塩酸水溶液を加え 45°C で 1 時間半攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで抽出した。抽出

25

液を水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製することにより化合物5 (100mg, 76.9%)を黄色固体として得た。

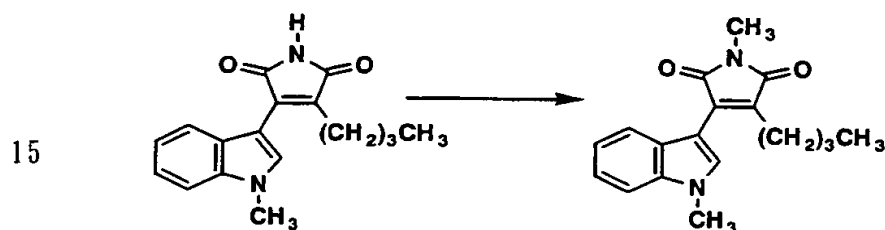
5 mp 170-174°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (tt,  $J=7.4, 7.4\text{Hz}$ , 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.66 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.87 (s, 3H), 7.22 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.63 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H).

IR (KBr) 3190, 3150, 2960, 1765, 1700, 1610, 1510, 1360, 1340, 1220, 740 $\text{cm}^{-1}$ .

10 MS  $m/z$  282 ( $\text{M}^+$ )

#### 参考例5



化合物5 (180mg, 0.64mmol)をDMF (5mL)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(60~72%油性, 38.3mg)を加え10分間攪拌した後、ヨウ化メチル(60 $\mu\text{L}$ , 0.96mmol)を滴下し、室温に戻しながら2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製することにより化合物6 (160mg, 84%)を橙色固体として得た。

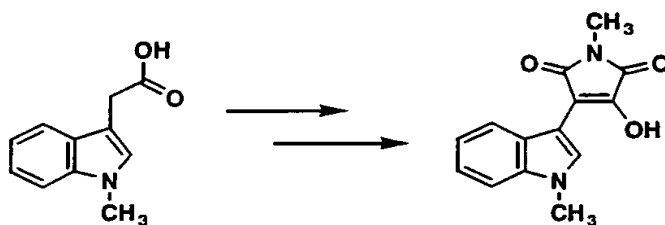
20 mp 96-99°C

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.32 (tt,  $J=7.4, 7.4\text{Hz}$ , 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 2.67 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.09 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.22 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H).

IR (KBr) 3120, 2960, 2940, 1760, 1690, 1630, 1520, 1450, 1370, 740 $\text{cm}^{-1}$ .

MS  $m/z$  296 ( $M^+$ )

参考例6



1-メチル-3-インドール酢酸 (200mg, 1.06mmol) とN-ヒドロキシスクシンイミド (120mg, 1.06mmol) をTHF (4mL) に溶かし、DCC (220mg, 1.06mmol) のTHF溶液 (4  
10 mL) を加え室温にて一日攪拌した。不溶物をセライトろ過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) によって精製することにより1-メチル-3-インドール酢酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (270mg, 89%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.76 (brs, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.12-7.3  
15 3 (m, 3H), 7.60 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H).

この1-メチル-3-インドール酢酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (100  
mg, 0.35mmol) をTHF (3mL) に溶かし、トリエチルアミン (49 $\mu\text{L}$ , 0.35mmol) と、  
メチルアミン塩酸塩 (24mg, 0.35mmol) を加え室温にて一日攪拌した。不溶物を  
セライトろ過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク  
20 ロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=6:1) によって精製することによ  
りN-メチル-(1-メチルインドール)-3-アセトアミド (70mg, 100%) を無色固体と  
して得た。

mp 94-97 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 3.72 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.67 (brs, 1H),  
25 6.99 (s, 1H), 7.15 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.  
59 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H).

IR (KBr) 3350, 3080, 2920, 1640, 1560, 1250, 1160, 740 $\text{cm}^{-1}$ .

MSm/z 202 (M<sup>+</sup>)

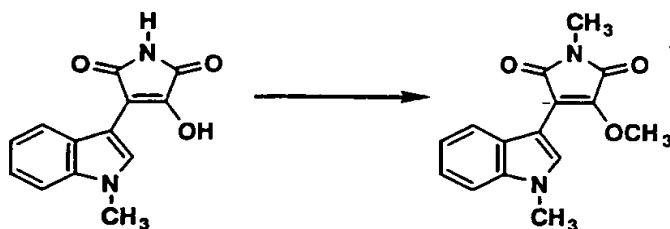
得られたN-メチル-(1-メチルインドール)-3-アセトアミド(526mg, 2.6mmol)としゅう酸ジメチル(400mg, 3.39mmol)をDMF(10mL)に溶解し、室温でカリウム-tert-ブトキシド(730mg, 6.51mmol)のDMF溶液(5mL)を加え、室温で6時間攪拌した。水(50mL)に反応液を注ぎ、酢酸エチル(50mL)を加え1N 塩酸水溶液で酸性にしたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製することにより化合物8(443mg, 66%)を赤色固体として得た。

mp 215-219°C

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.92(s, 3H), 3.83(s, 3H), 7.08(t, J=7.8Hz, 1H), 7.20(t, J=7.8Hz, 1H), 7.45(d, J=7.8Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.12(d, J=7.8Hz, 1H), 11.90(brs, 1H). IR(KBr) 3500, 3250, 1760, 1685, 1510, 1455, 1355, 1320, 1240, 750cm<sup>-1</sup>.

MS m/z 256 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例7



公知の方法(Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 47, 1998)に従って合成した化合物7(100mg, 0.41mmol)をDMF(1mL)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(60~72%油性, 33mg)を加え10分間攪拌した後、ヨウ化メチル(39μL, 0.62mmol)を滴下し、室温に戻しながら3時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製することにより化合物9(18mg, 16%)を橙色固体として得た。



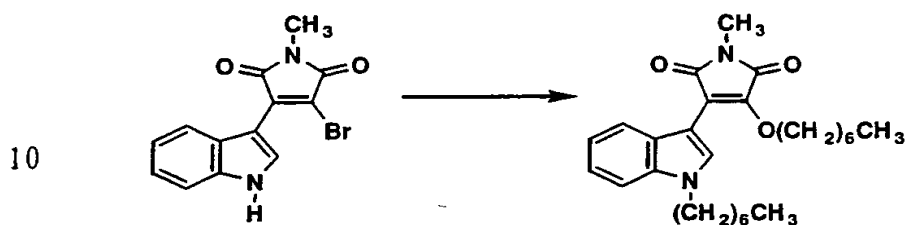
mp 142-145°C

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 7.19 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H).

IR(KBr) 3450, 2950, 1760, 1700, 1650, 1520, 1445, 1380, 1300, 1250, 750cm<sup>-1</sup>.

5 MS m/z 270(M<sup>+</sup>)

### 参考例8



水素化ナトリウム(60-72%油性, 34mg)をDMF(0.5mL)に懸濁し、公知の方法(Tetrahedron, 44, 2887, 1988)により合成した2-ブromo-3-(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(130mg, 0.425mmol)のDMF溶液(2mL)を室温にて加え、同温度で30分攪拌した。臭化n-ヘプチル(0.60mL, 4.3mmol)を加え、40℃にて1.5時間攪拌した。反応液から減圧濃縮によりDMFを留去した後、水(50mL)を加え、ジクロロメタンおよび酢酸エチルにより抽出した。有機層を合わせ、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10-1:1)によって精製することにより2-ブromo-3-(1-n-ヘプチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(39mg, 23%)および化合物10(22mg, 16%)を各々赤色固体として得た。

20

化合物10: mp 39-41°C

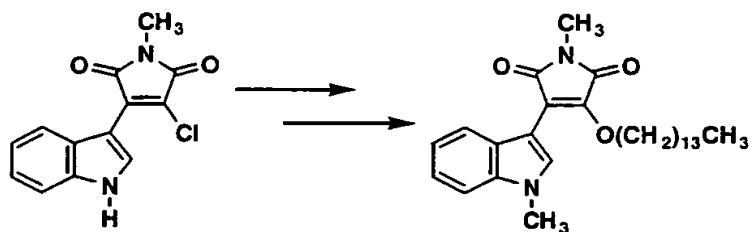
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.8-1.05 (m, 6H), 1.07-1.52 (m, 16H), 1.71-2.00 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 4.14 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.54 (t, J=6.6Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.8Hz, 1H).

25

IR(KBr) 3450, 3925, 2850, 1760, 1700, 1650, 1520, 1460, 1440, 1380, 740cm<sup>-1</sup>.

MS m/z 438(M<sup>+</sup>)

## 参考例 9



公知の方法 (SYNTHESIS, 1511, 1995) に従って合成した 2-クロロ-3-(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (579mg, 2.2mmol) を DMF (10mL) に溶かし、炭酸カリウム (900mg, 6.7mmol) およびヨウ化メチル (0.4mL, 6.7mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2) によって精製することにより 2-クロロ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (433mg, 81%) を黄色固体として得た。

mp 174-176°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.08 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.17-7.36 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.01 (d, J=7.6Hz, 1H).

IR (KBr) 1770, 1700, 1620, 1510, 1440, 1380, 1210, 1125, 750, 740cm<sup>-1</sup>.

MS m/z 274 (M<sup>+</sup>)

テトラデカノール (78mg, 0.36mmol) を THF (0.5mL) に溶かし水素化ナトリウム (60~72%油性, 15mg) を加え 10 分間攪拌した。そこに 2-クロロ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (50mg, 0.18mmol) の THF 溶液 (1mL) を滴下し室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) によって精製することにより化合物 11 (76mg, 92%) を赤色固体として得た。

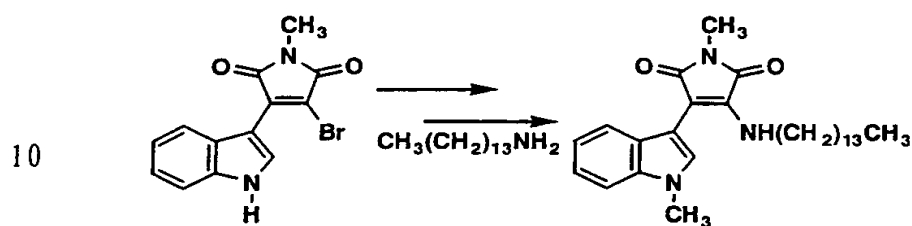
mp 69-72 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.15–1.45 (m, 22H), 1.76 (tt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.53 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H).

IR (KBr) 2925, 2850, 1760, 1710 1700, 1520, 1440, 1380, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

5 MS  $m/z$  452 ( $\text{M}^+$ )

# 参考例 10



公知の方法 (Tetrahedron, 44, 2887, 1988) により合成した2-ブロモ-3-(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (100mg, 0.33mmol) をDMF (5mL) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (140mg, 0.98mmol) およびヨウ化メチル (0.06mL, 0.98mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) によって精製することにより2-ブロモ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (99mg, 95%) を赤色固体として得た。

20 mp 155–158°C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.17 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.16–7.41 (m, 4H), 8.05–8.11 (m, 1H).

IR (KBr) 1760, 1700, 1585, 1510, 1430, 1375, 1230, 1150, 1120, 980, 800, 730  $\text{cm}^{-1}$ .

MS  $m/z$  318 ( $\text{M}^+$ )

得られた2-ブロモ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (50mg, 0.16mmol) をジクロロメタン (2mL) に溶解し、テトラデシルアミン (334mg, 1.6mmol) を加え室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン=1:2) によって精

製することにより化合物 12 (60mg, 88%) を赤色固体として得た。

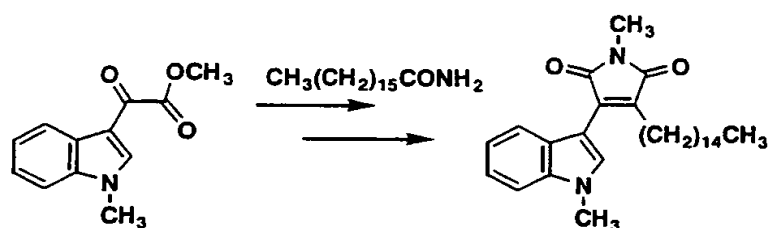
mp 58-62°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H), 0.97-1.40 (m, 24H), 3.06 (s, 3H), 3.13 (dt, J=6.8, 6.8Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.15-5.21 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H).

IR (KBr) 3350, 2940, 1860, 1760, 1660, 1545, 1460, 740cm<sup>-1</sup>.

MS m/z 451 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例 11



公知の方法(J. Org. Chem., 63, 6053, 1998)に従って合成した(1-メチルインドール-3-イル)グリオキシル酸メチル(100mg, 0.46mmol)とn-ヘプタデカンアミド(130mg, 0.51mmol)をDMF(1mL)に溶解し、カリウム-tert-ブトキシド(110mg, 1.01mmol)のDMF溶液(2mL)を滴下し、45°Cで3時間攪拌した後1N塩酸水溶液を加え45°Cで1時間半攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)によって精製することにより2-ペンタデシル-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド(122mg, 61%)を黄色固体として得た。

mp 143-145°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.15-1.35 (m, 24H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H).

IR (KBr) 3190, 2925, 2850, 1770, 1700, 1620, 1520, 1470, 1360, 1340, 740cm<sup>-1</sup>.

MS m/z 436 (M<sup>+</sup>)

得られた2-ペンタデシル-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド(50mg, 0.11mmol)をDMF(1mL)に溶かし、水素化ナトリウム(60~72%油性, 6.9mg)およびヨウ化メチル(11μL, 0.17mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製することにより化合物13(44.5mg, 90%)を黄色固体として得た。

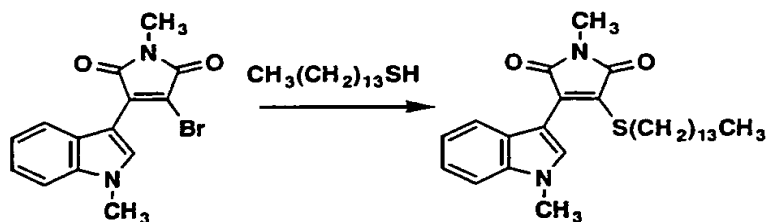
mp 92-94°C

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88(t, J=6.8Hz, 3H), 1.14-1.34(m, 24H), 1.52-1.64(m, 2H), 2.66(t, J=7.8Hz, 2H), 3.08(s, 3H), 3.87(s, 3H), 7.21(t, J=8.0Hz, 1H), 7.31(t, J=8.0Hz, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.62(d, J=8.0Hz, 1H).

IR(KBr) 2925, 2850, 1760, 1710, 1690, 1635, 1520, 1450, 1375, 1240, 740cm<sup>-1</sup>.

MS m/z 450 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例12



参考例10に従って合成した2-ブromo-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(30mg, 0.094mmol)をTHF(0.5mL)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.3μL, 0.037mmol)およびn-テトラデシルメルカプタン(51μL, 0.19mmol)を加え室温にて二日間攪拌した。減圧濃縮によりTHFを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=3:1)によって精製することにより化合物14(35mg, 79%)を赤色固体として得た。

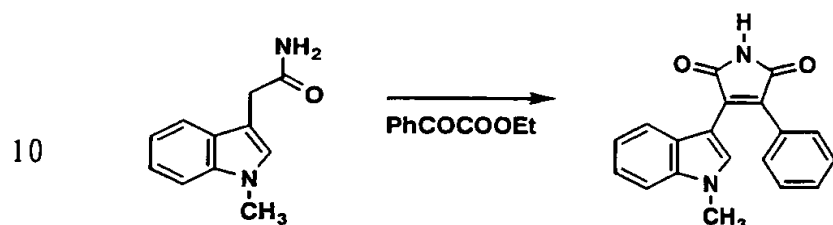
mp 61-64°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.14–1.35 (m, 22H), 1.56 (tt,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (s, 3H), 3.11 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (s, 3H), 7.23 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

IR (KBr) 3450, 2925, 2850, 1760, 1690, 1575, 1440, 1375, 1120,  $740\text{cm}^{-1}$ .

5 MS  $m/z$  468 ( $\text{M}^+$ )

### 参考例 13



公知の方法(J. Org. Chem., 63, 6053, 1998)に従って合成した1-メチルインドール-3-アセトアミド(50mg, 0.27mmol)とフェニルグリオキシル酸エチル(52mg, 0.29mmol)をDMF(1mL)に溶解し、室温でカリウム-tert-ブトキシド(66mg, 0.59mmol)のDMF溶液(1.5mL)を加え、45℃で4時間攪拌した。水(10mL)に反応液を注ぎ、酢酸エチル(10mL)を加え1N 塩酸水溶液で酸性にしたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=5:1)によって精製することにより化合物15(71mg, 88%)を黄色固体として得た。

20

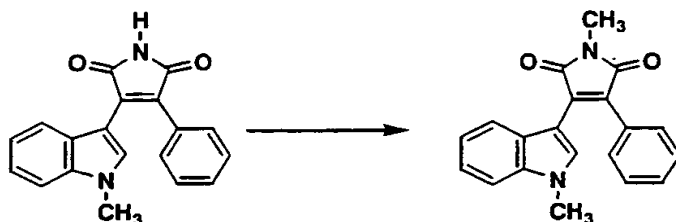
mp 255–257℃

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.89 (s, 3H), 6.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29–7.37 (m, 3H), 7.39 (dd,  $J=8.0, 1.7\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (s, 1H), 11.05 (brs, 1H).

25 IR (KBr) 3156, 3050, 1760, 1700, 1620, 1515, 1335,  $1250\text{cm}^{-1}$ .

MS  $m/z$  302 ( $\text{M}^+$ )

## 参考例 1 4



5

化合物 1 5 (50mg, 0.16mmol) を DMF (1mL) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (60~72%油性, 9.9mg) を加え 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (15  $\mu$ L, 2.48mmol) を滴下し、室温に戻しながら 2 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) によって精製することにより化合物 1 6 (49mg, 93%) を橙色固体として得た。

mp 242-246 $^{\circ}$ C

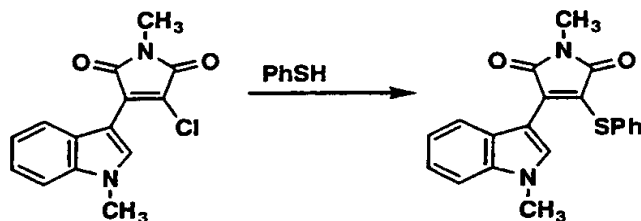
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.16 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.51 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.94 (s, 1H).

15 IR (KBr) 3150, 3050, 1760, 1695, 1625, 1520, 1375, 1250  $\text{cm}^{-1}$ .

MS  $m/z$  316 ( $\text{M}^+$ )

## 参考例 1 5

20



参考例 9 で合成した 2-クロロ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (75mg, 0.27mmol) を THF (1mL) に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (15  $\mu$ L, 0.19mmol) およびチオフェノール (28  $\mu$ L, 0.19mmol) を加え室温にて二日間攪拌した。減圧濃縮により THF を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=3:1) によって精製することにより

25

より化合物 17 (69mg, 72%) を赤色固体として得た。

mp 142-144°C

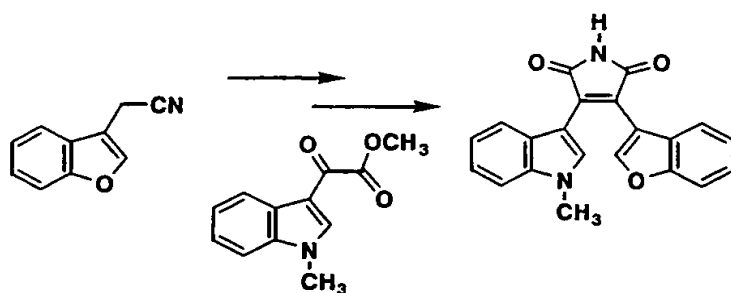
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.09 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.13-7.24 (m, 4H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H).

5 IR (KBr) 1765, 1700, 1590, 1440, 1370, 1230, 1120, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

MS  $m/z$  348 ( $\text{M}^+$ )

### 参考例 16

10



15

公知の方法 (J. Med. Chem. 35, 1176, 1992) に従って合成したベンゾフラン-3-アセトニトリル (120mg, 0.76mmol) を *tert*-ブチルアルコール (2mL) に溶かし水酸化カリウム (340mg, 6.08mmol) を加え加熱還流下 1 時間半攪拌した。反応液を室温まで戻し、1N 塩酸水溶液で酸性にした後析出してくる固体をろ過し、水およびジエチルエーテルで洗浄することにより ベンゾフラン-3-アセトアミド (100mg, 75%) を褐色固体として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.48 (s, 2H), 6.98 (brs, 1H), 7.25 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.54 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (s, 1H).

IR (KBr) 3355, 3200, 1665, 1640, 1460, 1420, 1410, 1100, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

MS  $m/z$  175 ( $\text{M}^+$ )

25

得られたベンゾフラン-3-アセトアミド (50mg, 0.31mmol) と公知の方法 (J. Org. Chem., 63, 6053, 1998) に従って合成した (1-メチルインドール-3-イル) グリオキシル酸メチル (75mg, 0.35mmol) を DMF (1mL) に溶解し、カリウム-*tert*-ブトキシド (78mg, 0.69mmol) の DMF 溶液 (1.5mL) を滴下し、45 °C で 6 時間攪拌し



た後室温に戻し1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製することにより化合物18(32mg, 32%)を黄色固体として得た。

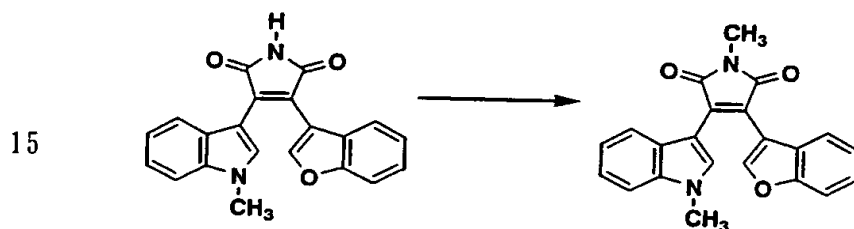
5 mp 190-192°C

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.87(s, 3H), 6.79(t, J=8.0Hz, 1H), 6.87(t, J=8.0Hz, 1H), 6.94(d, J=8.0Hz, 2H), 7.14(t, J=8.0Hz, 1H), 7.18(t, J=8.0Hz, 1H), 7.30(d, J=8.0Hz, 1H), 7.47(d, J=8.0Hz, 1H), 7.72(brs, 1H), 7.81(s, 1H), 8.08(s, 1H).

IR(KBr) 3450, 1760, 1700, 1640, 1340, 1120, 745cm<sup>-1</sup>.

10 MS m/z 342(M<sup>+</sup>)

#### 参考例17



化合物18(30mg, 0.09mmol)をDMF(0.5mL)に溶かし水素化ナトリウム(60~72%油性, 5.3mg)を加え10分間攪拌した後、ヨウ化メチル(8.2μL, 0.13mmol)を滴下し室温で1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製することにより化合物19(27mg, 84%)を赤色固体として得た。

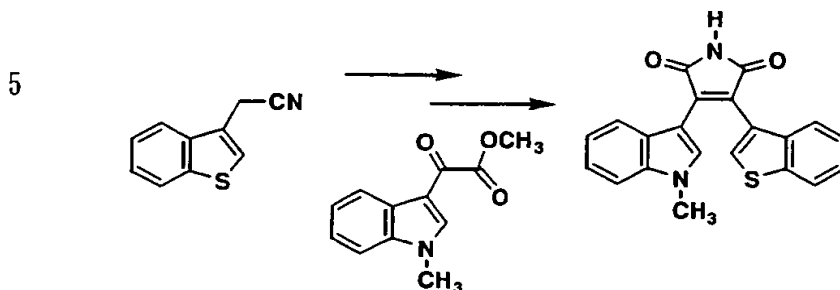
20 mp 161-165°C

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.19(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.78(t, J=8.2Hz, 1H), 6.86(t, J=8.2Hz, 1H), 6.93(d, J=8.2Hz, 1H), 6.95(d, J=8.2Hz, 1H), 7.12(t, J=8.2Hz, 1H), 7.17(t, J=8.2Hz, 1H), 7.29(d, J=8.2Hz, 1H), 7.47(d, J=8.2Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 8.08(s, 1H).

25 IR(KBr) 3440, 1760, 1695, 1640, 1450, 1370, 1120, 740cm<sup>-1</sup>.

MS  $m/z$  356 ( $M^+$ )

参考例 18



10 公知の方法(J. Med. Chem. 35, 1176, 1992)に従って合成したベンゾチオフ  
エン-3-アセトニトリル(300mg, 1.73mmol)をtert-ブチルアルコール(4mL)に溶  
かし水酸化カリウム(780mg, 0.014mol)を加え加熱還流下1時間半攪拌した。  
反応液を室温まで戻し、1N塩酸水溶液で酸性にした後析出してくる固体をろ過  
し、水およびジエチルエーテルで洗浄することによりベンゾチオフエン-3-ア  
セトアミド(222mg, 67%)を無色固体として得た。

15 mp 170-173°C

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.66(s, 2H), 6.97(brs, 1H), 7.36(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.40(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.50(s, 1H), 7.55(brs, 1H), 7.84(d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.97(d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H).  
IR(KBr) 3390, 3200, 1660, 1630, 1420, 1400, 1280, 780, 760, 740, 700, 600 $\text{cm}^{-1}$ .

MS  $m/z$  191 ( $M^+$ )

20 得られたベンゾチオフエン-3-アセトアミド(50mg, 0.26mmol)と公知の方法(  
J. Org. Chem., 63, 6053, 1998)に従って合成した(1-メチルインドール-3-イ  
ル)グリオキシル酸メチル(62mg, 0.29mmol)をDMF(1mL)に溶解し、カリウム-te  
rt-ブトキシド(65mg, 0.58mmol)のDMF溶液(1.5mL)を滴下し、45°Cで6時間攪拌  
した後室温に戻し1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、  
25 および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)によ  
って精製することにより化合物20(48mg, 51%)を黄色固体として得た。

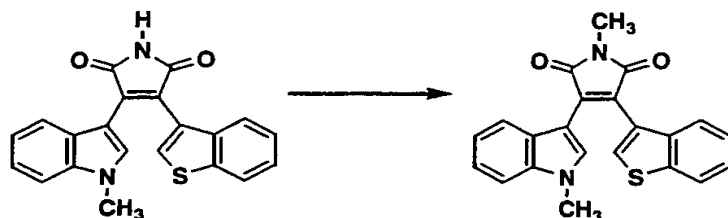
mp 269-272°C

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 6.35 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.54 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

IR(KBr) 3450, 1760, 1700, 1620, 1520, 1340, 1240, 750cm<sup>-1</sup>.

MS m/z 358 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例 1 9



化合物 2 0 (30mg, 0.08mmol) をDMF (0.5mL) に溶かし水素化ナトリウム (60~72%油性, 5mg) を加え10分間攪拌した後、ヨウ化メチル (7.8μL, 0.13mmol) を滴下し室温で1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) によって精製することにより化合物 2 1 (28mg, 92%) を赤色固体として得た。

mp 200-204°C

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.20 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H).

IR(KBr) 3450, 1760, 1700, 1630, 1520, 1450, 1435, 1390, 1380, 1240, 745cm<sup>-1</sup>.

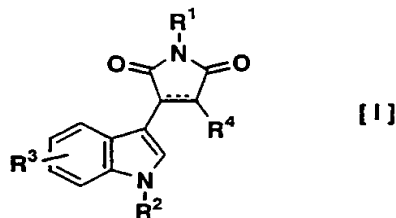
MS m/z 372 (M<sup>+</sup>)

産業上の利用可能性

本発明に係るインドリルマレイミド誘導体は、細胞死を抑制するため、細胞死がその発症および増悪に関与しているすべての疾患の予防若しくは治療に有用と考えられる。従って、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、小脳変性、新生児核黄疸などの神経変性疾患、筋ジストロフィー、脳卒中等による脳虚血およびその後の遅発性神経細胞死、心筋梗塞等による虚血性心疾患(心筋虚血と再灌流障害)、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎(拡張型心筋症や慢性心筋炎等)、肥大心および不全心にみられる心筋障害／細胞死、不整脈源性右室心筋症、アルコール性肝炎やウイルス性肝炎、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患、後天性免疫不全症候群(AIDS)、中毒性表皮壊死融解(TEN)、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応(GVH)、さらには放射線による障害若しくは抗癌剤や抗ウイルス薬などの薬剤による副作用を含む種々の薬物による障害、敗血症、再生不良性貧血などの骨髓異形成症、インスリン依存性糖尿病、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病、移植臓器等の機能不全の治療薬またはその進行、増悪を停止若しくは抑制する医薬としての用途、並びに細胞、組織、臓器の保存剤としての用途を有する。

## 請求の範囲

## 1. 一般式[I]



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基若しくは水素原子を表し、R<sup>2</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはヒドロキシル基を表し、R<sup>3</sup>はインドール環上の置換基を表し、置換基の数及び置換位置(インドール環の位置番号で2, 4, 5, 6あるいは7位)ならびに置換基の種類はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基

を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表し、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基(3-インドリル基を除く)、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシ若しくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキル若しくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、または置換基を有していてもよいアミノ基を表し、また、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^3$ と $R^4$ は一体となって置換基を有していてもよい炭化水素鎖を形成していてもよい。式中破線をともなう結合は二重結合または単結合を表す)

5  
10  
15

で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする細胞死抑制剤。

2. 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、または小脳変性などの神経変性疾患に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

20

3. 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする新生児核黄疸に対する、神経細胞死を抑制することによる予防または治療薬。

25

4. 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、筋ジストロフィーに対する細胞死を

抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

5        5.    上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬  
として許容されうる塩を有効成分とする、脳虚血またはその後の遅発性神経細胞死(DND)に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

10       6.    上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬  
として許容されうる塩を有効成分とする虚血性心疾患、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎、肥大大心若しくは不全心にみられる心筋障害／細胞死、または不整脈源性右室心筋症に対する、心筋細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

15       7.    上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬  
として許容されうる塩を有効成分とするアルコール性肝炎若しくはウイルス性肝炎に対する、肝細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

20       8.    上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬  
として許容されうる塩を有効成分とする腎疾患に対する、腎細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

25       9.    上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬  
として許容されうる塩を有効成分とする後天性免疫不全症候群(AIDS)に対する、過剰なT細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

10       10.   上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬  
として許容されうる塩を有効成分とする炎症性皮膚疾患、脱毛症または移植片宿主反応(GVH)に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

25       11.   上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬  
として許容されうる塩を有効成分とする放射線または薬物による障害に対する、細胞死を抑制することによる障害の予防または治療薬。

12. 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする敗血症に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

5 13. 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする骨髓異形成症に対する、骨髓由来細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

14. 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするインスリン依存性糖尿病に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

10 15. 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするプリオン病に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

15 16. 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分として含有する、臓器、組織または細胞移植時の移植臓器、組織または細胞の機能不全の予防または治療薬。

17. 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分として含有する、臓器、組織および細胞の保存剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05496

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10,  
9/04, 1/16, 13/12, 43/00 // C07D403/04, 405/14, 409/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10,  
9/04, 1/16, 13/12, 43/00 // C07D403/04, 405/14, 409/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP, 328026, A1 (HOFFMANN-LA ROCHE. F., und CO.A.-G.), 16 August, 1989 (16.08.89), Full text, & ZA, 8900865, A & AU, 8929658, A & HU, 49348, A & US, 5057614, A & CA, 1320194, A & DK, 171891, A & JP, 1-233281, A & NO, 8900568, A & SU, 1799382, A & FI, 8900652, A	6, 9, 10 1-5, 7, 8, 11-17
EA	WO, 00/47575, A1 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER), 17 August, 2000 (17.08.00) (Family: none)	1-17
PA	WO, 00/38675, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 06 July, 2000 (06.07.00) (Family: none)	1-17
A	HARKIN Siobhan T. et al., "Modulation of apoptosis in rat thymocytes by analogs of staurosporine: lack of direct association with inhibition of protein", Mol. Pharmacol., (1998), 54(4), pp.663-70	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing  
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means

"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 October, 2000 (11.10.00)

Date of mailing of the international search report  
24 October, 2000 (24.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 //  
C07D403/04, 405/14, 409/14

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 //  
C07D403/04, 405/14, 409/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP, 3 2 8 0 2 6, A 1 (HOFFMANN-LA ROCHE. F., und CO. A. - G.), 1 6. 8 月. 1 9 8 9 (1 6. 0 8. 8 9), 全文 & Z A, 8 9 0 0 8 6 5, A & A U, 8 9 2 9 6 5 8, A & H U, 4 9 3 4 8, A & U S, 5 0 5 7 6 1 4, A & C A, 1 3 2 0 1 9 4, A & D K, 1 7 1 8 9 1, A & J P, 1 - 2 3 3 2 8 1, A & N O, 8 9 0 0 5 6 8, A & S U, 1 7 9 9 3 8 2, A & F I, 8 9 0 0 6 5 2, A	6, 9, 1 0 1 - 5, 7, 8, 1 1 - 1 7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 1. 1 0. 0 0

国際調査報告の発送日

24.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4 P

9 1 5 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E A	WO, 00/47575, A1 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER), 17. 8月. 2000 (17. 08. 00) (ファミリーなし)	1-17
P A	WO, 00/38675, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 6. 7月. 2000 (06. 07. 00) (ファミリーなし)	1-17
A	HARKIN Siobhan T. et al., "Modulation of apoptosis in rat thymocytes by analogs of staurosporine: lack of direct association with inhibition of protein", Mol. Pharmacol., (1998), 54(4), p. 663-70	1-17

97  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P8023	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/05496	International filing date (day/month/year) 17 August 2000 (17.08.00)	Priority date (day/month/year) 20 August 1999 (20.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/404, A01N 1/02, A61P 25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 // C07D 403/04, 405/14, 409/14		
Applicant SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 20 December 2000 (20.12.00)	Date of completion of this report 12 September 2001 (12.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**I. Basis of the report****1. With regard to the elements of the international application:\***

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

**2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.**

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

**3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:**

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

**4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:**

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

**5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\***

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-5,7,8,11-17	YES
	Claims	6,9,10	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-5,7,8,11-17	YES
	Claims	6,9,10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Document 1: EP, 328026, A1

Document 2: Mol. Pharmacol., 1998, 54(4), pages 663-70

**Explanation:**

Documents 1 and 2 cited in the ISR neither describe nor suggest that the compounds described in claim 1 have neurocyte death inhibitory action and are used for the applications described in claims 1-5, 7, 8 and 11-17. So, the subject matters of claims 1-5, 7, 8 and 11-17 appear to be novel and to involve an inventive step.

On the other hand, document 1 describes that the compounds described in claim 1 are effective for inflammatory diseases, treatment of AIDS and diseases of cardiac vessels, though it does not describe the inhibition of cell death. The subject matters of claims 6, 9 and 10 do not appear to be novel or to involve an inventive step since they are not different from document 1 in particular medical applications.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 P 8 0 2 3	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 5 4 9 6	国際出願日 (日.月.年) 1 7 . 0 8 . 0 0	優先日 (日.月.年) 2 0 . 0 8 . 9 9
国際特許分類 (IPC) A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00// Int. Cl <sup>7</sup> C07D403/04, 405/14, 409/14		
出願人 (氏名又は名称) 財団法人 相模中央化学研究所		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。  
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で \_\_\_\_\_ ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 20.12.00	国際予備審査報告を作成した日 12.09.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印	4 P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 出願時に提出されたもの  
 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-5, 7, 8, 11-17

有

請求の範囲 6, 9, 10

無

進歩性(IS)

請求の範囲 1-5, 7, 8, 11-17

有

請求の範囲 6, 9, 10

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-17

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: EP 328026 A1

文献2: Mol. Pharmacol., (1998), 54(4), p. 663-70

説明:

国際調査報告で引用された上記文献1, 2には、請求の範囲1に記載された化合物が神経細胞死抑制作用を有し、請求の範囲1-5, 7, 8, 11-17に記載された用途に用いることは記載も示唆もされていないから、これら発明は新規性・進歩性を有する。

一方、上記文献1には、細胞死を抑制することについては記載されていないが、請求の範囲1に記載された化合物が炎症疾患、AIDSの処置、心臓血管の疾患に有効であることが記載されており、具体的な医薬用途は異なるので、請求の範囲6, 9, 10に記載された発明は、新規性・進歩性を有しない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**